

Líquen Plano – Etiopatogénese / Lichen planus – Etiopathogenesis

Ana Carolina Cairrão Padilha

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Dermatologia

Trabalho efetuado sobre a Orientação de:

Professor Doutor Américo Costa Figueiredo

Correspondência: carolinacairraopadilha@gmail.com

*“Discovery consists of seeing what everybody has
seen and thinking what nobody has thought.”*

Albert Szent-Gyorgyi

The Scientist Speculates (1962)

Sumário

Resumo	4
Abstract.....	4
Introdução	6
Material e Métodos	8
Resultados.....	8
Discussão	9
1. Etiologia	9
1.1. Fatores imunogenéticos.....	9
1.2. Vacinas	13
1.3. Radioterapia	15
1.4. Infecção viral.....	16
1.5. Fatores psicológicos	20
1.6. Doenças clínicas	21
1.7. Reações liquenóides.....	26
2. Formas localizadas	28
2.1. Líquen planopilar (LPP) – Alopecia frontal fibrosante (AFF) variante de LP ou nova identidade?	28
2.2. LP ao nível das unhas (NLP)	32
2.3. LP ao nível da conjuntiva	33
2.4. LP esófago (ELP).....	33
3. Patogénese	34
3.1. Resposta imune mediada por células	34
3.2. Mecanismos inespecíficos	37
3.3. Autoimunidade.....	40
Conclusão	42
Agradecimentos	44
Referências	45

Resumo

O líquen plano é uma doença mucocutânea inflamatória crônica, que afeta com maior frequência mulheres de meia-idade. Com base na morfologia das lesões e no seu local de envolvimento é possível distinguir diferentes variantes. A sua etiologia é ainda incerta, e a patogênese é objeto de muita especulação e controvérsia. No entanto, há evidência de que se trata de uma doença imunológica complexa mediada por células citotóxicas dirigidas contra os queratinócitos basais, levando a apoptose. Nesta revisão são apresentados alguns dos fatores que podem desencadear e/ou que foram associados ao líquen plano, incluindo agentes exógenos (tais como vacinas, radioterapia, infecções e outras doenças sistêmicas) e agentes endógenos (como fatores imunogenéticos, stress/ansiedade e as *heat shock proteins*). Além disso, são discutidos os mecanismos patogénicos desta doença.

Palavras-chave: Líquen plano; etiologia; patogénese

Abstract

Lichen planus is a chronic mucocutaneous inflammatory disease, which frequently affects middle-aged women. Based on the morphology of the lesions and the site of involvement several variants can be distinguished. Its etiology remains uncertain and the pathogenesis is still the object of much controversy and speculation. There is evidence, however, that it is a complex immunologic disease mediated by cytotoxic cells directed against basal keratinocytes leading to apoptosis. This review presents some of the factors that may trigger and/or have been associated with lichen planus, either exogenous (such as vaccines, radiotherapy, infections and other systemic diseases), or

endogenous (like immunogenetic factors, stress/anxiety and heat shock proteins expression). Moreover, the pathogenetic mechanisms of this disease will be discussed.

Key words: Lichen planus; etiology; pathogenesis

Introdução

O líquen plano (LP) é uma doença mucocutânea inflamatória, imunologicamente mediada. É raro em crianças (5% do total) e mais frequente nas mulheres. [1-3] A prevalência na população total é desconhecida, mas encontra-se estimada em 0,5-1%. [4] A idade média de diagnóstico ronda os 50-60 anos para a forma oral, e os 40-45 anos relativamente à forma cutânea. [1]

A classificação das variantes clínicas do LP, na maioria dos autores, é baseada tanto nas particularidades morfológicas como na distribuição topográfica das lesões. Em alguns casos a etiologia é tida em consideração. [1-4]

Desta forma, são consideradas as seguintes variantes morfológicas para a maioria dos autores: hipertrófico, atrófico, anular, ulcerativo, bolhoso, penfigóide, pigmentoso, eritrodérmico, inverso, linear, folicular e actínico. [4]

Relativamente à distribuição, a mucosa oral e a pele são as principais áreas envolvidas. Podem, no entanto, estar afetadas outras zonas, como a mucosa anogenital, esófago, conjuntiva, aparelho ungueal e folículos pilosos. Apenas uma ou mais áreas podem estar envolvidas, quer comitantemente quer sequencialmente. [1-3] Cerca de 44% dos pacientes com líquen plano oral (OLP) estão propensos a desenvolver lesões cutâneas. No entanto, os mecanismos exatos que o determinam, permanecem incompreendidos. [9]

O líquen plano cutâneo (CLP), a lesão clássica corresponde a uma pápula tipicamente aplanada, poligonal, eritematosa a violácea com superfície brilhante na qual se evidenciam frequentemente estrias de Wickham (linhas esbranquiçadas). [2] A morfologia clínica do OLP é muito diversa e muitos autores consideram que seis formas morfológicas podem ser diferenciadas: reticular, atrófico, papular, placa, erosivo e

bolhoso. Dentro destes, a forma reticular é a mais prevalente, podendo apresentar estrias de Wickham, com atingimento frequentemente simétrico, bilateral e assintomático. [3,4]

Os sinais/sintomas e as complicações variam segundo a zona afetada (tabela1). O CLP envolve mais frequentemente as áreas flexoras das extremidades e é caracterizado pelos “6P’s”: “*Purple, prurit, polygonal, planar, papules and plaques*”. É geralmente bilateral e simétrico. [2] O OLP, por sua vez, pode variar entre uma forma assintomática (mais associado à forma reticular) até episódios de dor, cuja mucosa oral, é a zona mais frequentemente envolvida. [1-6] A remissão espontânea do OLP é rara e é considerada uma condição pré-maligna: 1% do OLP evolui para carcinoma espinhocelular. [3]

A síndrome vulvovaginal gengival (VVG), descrita por *Pelisse* em 1982, é caracterizada por LP oral, cutâneo e genital. De facto, cerca de 20% das mulheres com OLP desenvolvem também lesões ao nível da região genital. [16]

O diagnóstico do LP é baseado na apresentação clínica e deve ser confirmado por biópsia. Histopatologicamente caracteriza-se pela presença de hiperqueratose, degenerescência hidrópica da camada basal do epitélio associada a um infiltrado linfocitário denso (predominantemente linfócitos T) na junção dermo-epidérmica e na derme superior, no seio do qual se distinguem frequentemente corpos colóides e pigmento melânico. [2,3]

Embora a etiologia e patogénese continuem incertas, pensa-se que corresponderá a uma doença autoimune, despoletada por antígenos capazes de induzir alterações nos queratinócitos, tornando-os mais suscetíveis à resposta imune e consequente apoptose, induzida pelos linfócitos T e diversas citocinas. Os antígenos responsáveis por esta resposta inflamatória ainda não são totalmente conhecidos, podendo ser de origem endógena ou exógena.

Tabela 1. Sintomas e complicações do Líquen Plano

Localização	Sintomas	Consequências
Pele	Prurido	Possível pigmentação residual
Boca	Desconforto, dor, sensação de queimadura, edema, irritação e hemorragia; assintomático na forma reticular	Remissão espontânea rara (2,3%); 1% de malignização [3]
Genitais	Sensação de queimadura, prurido, dor, dispareunia e disfunção sexual	Vulva cicatricial (95%); sinequias com estenose vaginal e aglutinação dos lábios menores (mulheres) e fimose (homens)
Esófago	Odinofagia e disfagia	Estenose crônica
Couro cabeludo	Prurido; dor e sensação de queimadura durante as fases inflamatórias	Crônico e progressivo; alopecia cicatricial com ausência de unidades foliculares
Unhas	Dor e sensação de queimadura	Recuperação após tratamento, mas recaídas frequentes

[Modificado de *Laurence et al.* [1]]

Material e Métodos

Neste trabalho procedo a uma revisão da etiopatogénese do LP, recorrendo a diferentes bases de dados computadorizadas como o PUBMED e MEDLINE. As palavras-chave utilizadas foram “Lichen planus”, “etiology” e “pathogenesis”.

Resultados

Para a realização desta revisão foi realizada uma pesquisa cuidadosa de estudos e casos clínicos, avaliando a sua informação e determinando a sua importância com a finalidade de fornecer dados mais completos e atualizados sobre as diferentes vertentes

deste tema. Dados os inúmeros artigos recolhidos ao longo desta pesquisa, tornou-se imprescindível abordá-los por ordem cronológica, de forma a apurarmos as informações mais atualizadas e a permitir a melhor compreensão e validação destes.

Discussão

1. Etiologia

1.1. Fatores imunogenéticos

O LP é uma doença complexa que pode ser despoletada por alterações genéticas e/ou fatores ambientais [2]. Vários artigos demonstram a existência de LP em determinadas famílias, o que poderá suportar uma hipótese hereditária. [1-3,6] Estes casos de LP familiar, ocorrendo em dois ou mais membros de uma família, descrevem lesões da mucosa oral, cutâneas e combinação de ambas. [3,6]

Singal A. [6] sugere uma possível transmissão autossômica dominante, pois relata um caso de LP da mucosa oral, numa mulher e dois homens, em três gerações sucessivas, em que cada indivíduo afetado apresenta um parente afetado.

Recentemente, uma mutação ao nível do cromossoma 3p14-3q13 foi identificada num estudo de análise de ligação genética, sugerindo uma possível causa para OLP de uma família chinesa, afetando cinco indivíduos. [5]

No entanto, ainda é cedo para afirmar que a doença é determinada geneticamente sendo, por isso, necessário a realização de estudos em diferentes áreas geográficas para podermos chegar a esta conclusão.

Com base na hipótese que o LP poderá surgir de uma predisposição genética, determinados estudos centraram-se na relação entre o HLA e LP (tabela 2), demonstrando a relação estreita entre HLA-DR6 e o HVC-LP. [3, 28]

Mais ainda, verificou-se que o HLA-DR1 está frequentemente associado ao CLP, mas não apresenta qualquer relação com o OLP. [1,7] *La Nasa et al.* [7] revela que 82% dos pacientes com CLP apresentavam o HLA-DR1 e, dentro destes, 78% possuíam o alelo DRB1*0101. Relativamente ao OLP, em *Carrozzo et al* [9], não foi encontrado nenhuma ligação entre OLP e HLA-DR alelos.

O estudo realizado por *Setterfield JF et al.* [17] determinou que 80% dos doentes com SVV apresentavam o alelo DQB1*0201 face a 41.8% da população de controlo.

As investigações desta hipótese abrangeram ainda a possível intervenção de polimorfismos genéticos, ao nível das citocinas e quimiocinas inflamatórias, no desenvolvimento do LP (tabela 2).

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a variabilidade alélica dos genes das citocinas está relacionada com um aumento/diminuição da produção destas. Assim, muitos autores acreditam que esta variação genética pode contribuir para uma suscetibilidade à doença e influenciar o seu curso. [12]

A meta-análise realizada por *G.LA Nasa et al.* [8] conclui que o polimorfismo -308 G/A no gene TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa) poderá ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de OLP e de LP, em populações com etnias mistas.

Tabela 2. Polimorfismos associados ao LP

Polimorfismos	
HLA DR6 e HVC-LP [3,28]	TNF alfa: -308 G/A e OLP [8] e CLP [9]
HLA DR1 (DRB1*0101) e CLP [7]	IFN gamma: genótipo TT e OLP [9]
HLA DQB1*0201 e síndrome VVG [17]	IL-4:
miR-146a e miR-155 [14]	<ul style="list-style-type: none"> • -1098 GG e OLP [9] • -590 CC e OLP não erosivo [10]
miR-21, miR-125 e miR-203 [15]	IL-6: -174 GG e OLP [12]
	IL-10: [9, 11]
	<ul style="list-style-type: none"> • -509 AA e CA e OLP • -819 TT e OLP

Por sua vez, *Carozzo et al.* [9] revela que os pacientes com OLP apresentam uma maior frequência do genótipo T/T no gene IFN gama (interferão gama) quando comparado com a população controle (40,9 vs. 22,9%) e mais do dobro dos pacientes com OLP apresenta o polimorfismo -308G/A no gene TNF-alfa, referindo que ambos os polimorfismos são conhecidos por aumentarem a produção da respetiva citocina e desempenharem um papel importante na patogénese do LP. Mais ainda, este estudo conclui que o genótipo -308G/A TNF-alfa apresenta uma maior frequência em pacientes com lesões mucocutâneas, em comparação com o OLP puro, sugerindo que a presença conjunta das lesões poderá resultar de uma maior produção de TNF-alfa.

Assim sendo, o polimorfismo do INF-gamma poderá ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de lesões orais do LP, enquanto o aumento da frequência do alelo -308A TNF-alfa poderá contribuir para o desenvolvimento de lesões cutâneas adicionais.

Relativamente à IL-4, uma citocina anti-inflamatória, *Carozzo et al.* [9] determinou um aumento da frequência seis vezes maior do genótipo GG -1098 IL4 em pacientes com OLP, enquanto no alelo -590 não verificava alterações notáveis. Contrariamente, um outro estudo [10] evidenciou um aumento do alelo -590 C do genótipo CC IL-4, em doentes com OLP não erosivo.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida em grandes quantidades em lesões de OLP, podendo participar no crescimento e desenvolvimento de linfócitos T, apoptose dos queratinócitos na camada basal e proliferação epitelial, resultando em hiperplasia. [13] Desta forma, alguns estudos analisaram os polimorfismos mais frequentes ao nível da população com LP. *Xavier et al* [12] identificaram uma elevada frequência do polimorfismo -174 GG IL-6 para a população com OLP. Em contraste, *Carozzo et al.* [9] não verificaram esta variação no seu estudo.

A IL-10 tem um papel anti-inflamatório pela capacidade de inibir a ativação de NFκβ (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) que, por sua vez, participa na exacerbação e no desenvolvimento do LP. [12] Estudos direcionados para esta citocina [9,11] evidenciaram uma maior frequência do polimorfismo -509 AA, -819TT e -509 CA IL-10 em doentes com OLP, que poderão representar um sinal de supressão da sua função, contribuindo para o desenvolvimento desta patologia.

Porém, nenhuma conclusão concreta sobre a influência dos polimorfismos de IL-4, IL-6 e IL-10 poderá ser retirada, devido ao baixo número de estudos existentes e aos resultados discrepantes, possivelmente pela heterogeneidade da população. [9-12]

Os microRNAs são 20 a 22-nucleótidos de ARN não codificante. Recentemente, tem sido evidente a função dos microRNAs na regulação da resposta imune, sugerindo que a sobre- ou subexpressão destes poderá induzir uma desregulação imune resultando

num distúrbio patogénico. Desta forma, alguns estudos foram realizados com o objetivo de determinar a possibilidade de alguns microRNAs influenciarem a imunopatogénese do LP.

Um estudo realizado na população brasileira [14] determinou um aumento da prevalência de microRNA-146a e microRNA-155 nos doentes com OLP quando comparado com a população controlo. De facto, tem-se vindo a perceber que o microRNA-155 contribui para a diferenciação dos linfócitos T CD4⁺ em Th1, através da sinalização do IFN-gama, e ainda que o microRNA-146 medeia a subregulação do “*signal transducers and activators of transcription 1*” (STAT1), chave para a diferenciação das células Th1 efectoras em Treg. Desta forma, ambos os microRNAs parecem favorecer a resposta Th1, a qual se encontra aumentada no LP.

Por outro lado, *Danielsson et al.* [15] determinou um aumento da expressão de microRNA-21 e microRNA-203, e diminuição do microRNA-125 no OLP quando comparado com a população controlo. O microRNA-21 apresenta um papel anti-apoptótico, aumentando a proliferação celular. O microRNA-203, por sua vez, participa na diferenciação terminal das células cutâneas. O microRNA-125 tem um papel na diminuição do TNF-alfa, citocina pro-inflamatória, pelo que a diminuição da expressão deste poderá contribuir para o desenvolvimento de LP, através do aumento da produção de TNF-alfa.

1.2. Vacinas

1.2.1. Vacina VHB (vírus da hepatite B)

Muitos casos clínicos têm documentado a ocorrência de LP depois da administração da vacina VHB.

A meta-análise sobre o VHB-LP, realizada por *Calista and Morris*, [17] revelou que 6,7% da população desenvolveu LP entre 7 a 15 dias depois da primeira dose da vacina, 60% depois da segunda dose (37 dias) e 33,3% após a terceira dose (67dias), tendo sido evidenciado uma idade média de 26 anos (33% dos casos em idade pediátrica). Esta relação temporal entre a administração da vacina e o aparecimento das lesões, em associação ao facto de o LP nas crianças ser raro, sugere uma forte evidência de que a vacina pode ser causadora de LP.

Nos casos descritos, a forma clínica mais observada foi a cutânea. Em oposição, nunca foram detetadas alterações ao nível das unhas. [18]

Todos os tipos de vacinas VHB são capazes de induzir LP, provavelmente devido a um efeito mimético: os HbsAg possuem proteínas com epítomos comuns ao queratinócitos, capazes de estimular as células T contra HLA na superfície destes, induzindo uma reação autoimune. [18,19]

1.2.2. Vacina influenza

Apenas quatro casos de LP foram reportados após a administração da vacina *influenza*. Dado a frequência de indivíduos vacinados contra o *influenza* no mundo, o risco de desenvolvimento de LP como resultado da vacina é consequentemente baixo. [19,20]

Por outro lado, numerosas doenças cutâneas foram reportadas após a vacinação *influenza*, com diferentes períodos de latência. Por exemplo, a síndrome de Sweet tem um início 12-48h após a administração da vacina, eritema nodoso surge após semanas e penfigoide bolhoso 1-3 meses. Nos casos clínicos descritos, todos apresentam um tempo de latência para o desenvolvimento de LP de 1-2 semanas após a administração da

vacina. Quanto à forma clínica, dois caracterizaram-se como LP linear, um como LP generalizado e o outro com OLP. [19,20]

1.3. Radioterapia

A ocorrência de LP confinado à área de radioterapia é extremamente raro. Alguns casos clínicos descrevem esta associação. [20-23]

Todos os casos publicados referem o aparecimento de LP localizado apenas à zona de radioterapia, com a exceção de *Morar e Francis* [21] que apresenta um caso de LP generalizado. Este evidencia o aparecimento de lesões liquenóides no local de tratamento, com início três meses após o fim da radioterapia, e nos três meses posteriores verifica uma generalização do LP (tronco, pênis e mucosa oral), afetando mais severamente a mucosa bucal.

O tempo de latência entre a radiação e o início das lesões é muito variável, de um mês, [20,22] dois meses [23] e três meses. [21] Em apenas um dos casos clínicos o paciente apresenta antecedentes de LP [20] e em nenhum dos casos os doentes apresentavam alterações hepáticas.

Kim e Krivda [22] sugerem que LP no seguimento de radioterapia advém de um possível fenómeno isomórfico de Koebner. Esta resposta é definida como o desenvolvimento de lesões em áreas sujeitas a algum tipo de trauma. Para favorecer esta hipótese existem evidências que a radiação solar possa induzir LP actínico. Por outro lado, a radiação UVA tem sido utilizada como forma de tratamento para o LP, contrapondo esta hipótese. Assim, *Shurman* [23] propõe uma “resposta isoradiotópica” para descrever o fenómeno de dermatoses secundárias à radiação, tendo por base a diferença entre o tempo de latência entre o aparecimento das lesões e a radiação, em

associação com o facto de muitas das dermatoses que surgem no local da radiação não serem conhecidas como consequência do fenómeno de Koebner.

Assim, o mecanismo pelo qual a radioterapia induz LP ainda é desconhecido. *Pretel* [20] realça que a radioterapia tem propriedades imunomoduladoras que podem perdurar cerca de 6 meses após o fim do tratamento. Neste contexto sugere que as ICAM-1 provavelmente aumentarão durante a radioterapia, diminuindo gradualmente durante os seis meses seguintes ao tratamento, e que as E-selectinas também aumentarão durante o tratamento, mas que a diminuição após este não é tão acentuada, nunca regressando aos níveis basais. Assim sendo, as moléculas de adesão poderão ter uma importante função na migração transendotelial das células e consequente inflamação.

1.4. Infecção viral

1.4.1. Vírus varicela-Zóster (VZV) – LP zosteriforme, uma subvariante do LP linear ou uma nova identidade?

O LP com uma distribuição linear unilateral tem sido classificado com diferentes nomes, “LP linear” e “LP zosteriforme”. Alguns autores propõem que o LP linear se subdivida em linear e zosteriforme, enquanto outros afirmam que LP zosteriforme deverá ser considerado uma identidade totalmente distinta. No entanto, este assunto continua ainda muito controverso.

Uma das diferenças até agora aceites entre as duas variantes baseia-se nas suas características clínicas: LP linear segue uma distribuição com base nas linhas de Blascko, enquanto o LP zosteriforme se desenvolve ao longo dos nervos cutâneos

periféricos e seus ramos. [25,26] Esta variação clínica poderá refletir diferentes mecanismos para a inflamação.

Muitos são os casos clínicos que evidenciam o aparecimento de LP no mesmo sítio de Herpes-Zóster (HZ) previamente curado, sugerindo uma resposta isotópica responsável pelo aparecimento de LP. Este fenómeno isotópico é definido pela ocorrência de uma nova doença cutânea no mesmo local de outra, previamente curada. [24] Porém, alguns estudos foram publicados contrariando a hipótese de que o VZV poderia estar na base do LP, uma vez que na fase prodrômica do LP a pesquisa do ADN viral por PCR encontrava-se negativa. [26]

Com base nestas discordâncias, quer na relação LP linear versus zosteriforme, quer na possibilidade de VZV estar na base do LP, *Mizukawa* [25] realizou um estudo na tentativa de esclarecer estes pontos. Com base na pesquisa de antígenos do envelope do VZV (glicoproteína E - AgE) em casos de LP que seguiam uma distribuição linear (segundo as linhas de Blascko) e zosteriforme (segundo os dermatômos), o autor conclui que os antígenos do VZV persistem durante vários anos após HZ, mesmo quando o ADN viral já não é detetado. Verificou, ainda, que nos casos de LP zosteriforme, o AgE encontrava-se presente, contrariamente aos casos de LP linear, afirmando que o VZV deve ser incluído na lista de agentes infecciosos que podem despoletar LP, e que a variante zosteriforme se desenvolve no sítio de HZ previamente curado, independentemente das lesões de HZ terem sido sintomáticas ou assintomáticas. Assim, este estudo evidencia que talvez o LP zosteriforme possa ser patogenicamente diferente do LP linear e, como tal, não deva ser considerada uma variante do LP linear.

1.4.2. Papiloma Vírus Humano (HPV)

Muitas são as investigações que determinam a participação da infecção HPV no desenvolvimento de tumores e de condições pré-malignas. Porém, a ligação entre HPV e o LP é ainda controverso, talvez porque a distribuição racial e geográfica das infecções virais tenha influência no desenvolvimento desta patologia, conduzindo a resultados discrepantes.

Neste contexto, a meta-análise realizada por *Syrjaren et al.* [27] demonstra uma forte relação entre HPV e OLP, evidenciando OR (*odds ratio*) bastante significativos para o HPV (5,12 – 95% CI: 2,40-10,93), especialmente para o HPV-16.

Por outro lado, tem sido provado que a prevalência do HPV aumenta gradualmente com a gravidade das lesões de OLP, pelo que se suspeita que o HPV possa participar na sua etiologia. Contudo, a presença de lesões ulceradas no OLP aumenta a suscetibilidade para a infecção de HPV. Ainda mais, o uso crónico de esteróides poderá induzir uma supressão imune, favorecendo a replicação do vírus, podendo explicar os elevados índices de HPV-OLP. [3]

Desta forma, o papel deste agente viral na etiologia do LP ainda continua algo controverso.

1.4.3. Vírus hepatite C (VHC)

O VHC constitui um problema major na saúde pública como agente causador de hepatite crónica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Nos últimos anos tem surgido a evidência de que o VHC induz um grande número de manifestações extra-hepáticas, inclusive cutâneas: crioglobulinémia mista, porfíria cutânea tardia, síndrome de sicca e LP. Enquanto que a ligação VHC-crioglobulinémia foi demonstrada por dados epidemiológicos e patogénicos, a relação VHC-LP continua ainda algo controversa. [28]

No passado, a ligação entre hepatite viral e LP foi sugerida pela frequente associação entre LP e doença hepática crónica em pacientes mediterrânicos. Porém, quando os testes mais sensíveis de diagnóstico de VHC se tornaram disponíveis, muitos foram os casos clínicos e estudos controlados que sugeriram a ligação entre LP-VHC. [29]

Em duas meta-análises, foi determinado que os doentes com LP apresentavam aproximadamente cinco vezes mais risco de serem VHC-seropositivos, quando comparados com a população controlo. [2,29] Por outro lado, analisando a distribuição topográfica do LP em doentes VHC-seropositivos, verificou-se que os OR para OLP não foram substancialmente significativos face ao LP geral, sugerindo a hipótese de todas as formas clínicas do LP estarem igualmente associadas ao VHC. [28,29]

No seguimento da meta-análise de *G Lodi et al* [29], estes evidenciam que não foi possível determinar se a exposição ao VHC ocorreu antes ou depois do LP, pelo que pacientes infetados pelo VHC poderão ter risco aumentado de desenvolver LP ou vice-versa. Contudo, um estudo epidemiológico realizado no Japão sugere que a prevalência de OLP em pacientes infetados pelo VHC aumenta substancialmente à medida que os sujeitos vão ficando mais velhos, sugerindo que os pacientes são provavelmente primeiro infetados pelo VHC e só depois desenvolvem LP.

Por outro lado, o IFN-alfa e a ribavirina poderão causar doenças mucocutâneas, como o LP, referidas como reações liquenóides. [60] Desta forma, é difícil de determinar se o LP resulta da infeção VHC, do tratamento, ou de ambos.

1.5. Fatores psicológicos

Desde início se verificou a exacerbação do LP após períodos de tensão emocional. Porém, alterações psicológicas como causa de LP apresentam uma variedade de resultados, tanto positivos como negativos, talvez devido às divergências de questionários, à subjetividade e à falta de metodologia standardizada.

Mais recentemente, têm surgido estudos que, embora com diferentes metodologias, têm afirmado o papel dos fatores psicológicos na patogénese do LP, dado que situações de *stress* podem modificar e promover a desregulação da função imune com alteração do balanço de citosinas Th1/Th2 e aumento da resposta Th2. [3]

OLP parece ter uma maior prevalência de alterações mentais, como ansiedade, depressão, hipocondria e histeria, e quando comparados com grupos de controlo apresentam maiores níveis de cortisol na saliva, estando este correlacionado com o nível de stress. [30] De facto, um estudo revela OR de 2,8 para a ansiedade e de 4,4 para a depressão entre os OLP versus controlo. [32]

Por outro lado, pesquisas sobre a influência destes fatores em CLP também foram analisados. O estudo realizado por *Mansur* [31] revela episódios de *stress* em 90% dos doentes com CLP (comparado com 38% dos controlos).

Mamolache et al. [30], com base na escala de Holmes and Rahe, verificaram que 67% dos doentes com LP apresentavam, pelo menos, um episódio de *stress*, em contraste com 21% do controlo. A prevalência entre os homens e mulheres foi semelhante e a maior parte dos problemas encontravam-se relacionados com a família (em 44% dos casos), destes 24% eram relativas a doenças, mortes ou disputas familiares.

Assim, podemos concluir que eventos de tensão podem induzir doenças psicossomáticas, como o LP (oral e cutâneo), especialmente em pacientes com elevada vulnerabilidade ao *stress*.

1.6. Doenças clínicas

1.6.1. Tiroidite de Hashimoto/Hipotiroidismo: esta patologia tem sido associada a um grande número de distúrbios, muitos de origem autoimune, como é o caso do LP, pelo que poderá existir uma relação entre ambas.

Um estudo retrospectivo realizado na população finlandesa [33] determinou que 15% dos doentes com OLP tem comitantemente um distúrbio da tiroide, face aos 8% da população controlo, e que 10% correspondem a hipotiroidismo (população controlo 5%).

Lo Muzio L et al. [34] demonstraram que em 14,3% dos doentes com OLP existe uma associação com a tiroidite de Hashimoto e em 94% destes o LP surge posteriormente ao distúrbio da tiroide, o que poderá significar que o LP será uma consequência deste. Contudo, não existe ainda nenhuma hipótese que explique a correlação entre as duas patologias. No entanto, *Lo Muzio L et al.* avança que os anticorpos anti-tiroideus poderão despoletar uma resposta autoimune na mucosa e pele.

Neste contexto, muitos são os casos clínicos descritos que evidenciam a relação entre os distúrbios da tiroide e o LP, quer ao nível da mucosa oral, [33,34] quer na pele e esófago, [76] assim como com o líquen planopilar. [65]

1.6.2. Síndrome de Good (GS): Descrita pela primeira vez em 1954, corresponde à associação entre timoma e hipogamagobulinémia (imunodeficiência combinada de

células B e T). Trata-se de uma causa rara de imunodeficiência no adulto, de etiologia desconhecida, [35] surgindo entre a quarta e quinta década de vida [36], com uma incidência de 1-2% na população. [37]

A ligação entre LP e GS é raro, e na literatura apenas alguns casos são descritos, sendo a maior parte relatos de uma associação entre OLP e GS.

O estudo realizado por *Macdonald et al.* [38] (tabela 3) determinou que a idade média desta associação se encontra entre os 41-85 anos, existindo um ratio masculino/feminino de 4:9. Dos casos analisados, apenas 39% apresentavam LP extra-oral em associação com GS, enquanto que os restantes correspondiam a OLP, todos do tipo erosivo. 54% dos doentes com GS e LP eram resistentes ao tratamento do LP, e, após timectomia, 57% dos LP resolveram-se, sugerindo uma forte correlação entre as duas patologias.

Tabela 3. Casos clínicos LP e GS

Autor	Local do LP
<i>Tan</i> [39]	OLP, tronco e unhas
<i>Gibson and Muller</i> [40]	OLP e tronco
<i>Rothberg et al.</i> [41]	OLP e tronco
<i>McManus et al.</i> [42]	OLP
<i>Ghigliotti et al.</i> [43]	OLP, pernas e unhas
<i>Hon et al.</i> [44]	OLP e LP conjuntival
<i>Lolis and Levitt</i> [45]	OLP
<i>Moutasim et al.</i> [35]	Síndrome vulvovaginal-gengival
<i>Seneschal et al.</i> [36]	OLP
<i>Blanchard et al.</i> [46]	OLP
<i>Kaku Y. et al.</i> [47]	OLP
<i>Kralickova P. et al.</i> [48]	OLP
<i>MacDonald et al.</i> [38]	OLP

[Modificado de *Macdonald et al.* [38]]

Seneschal et al. [36] avança que o timoma no GS poderá promover a síntese de moléculas específicas e ativar as células TCD8 que, por sua vez, irão fazer reação cruzada com os antígenos específicos dos queratinócitos, levando ao desenvolvimento de LP.

1.6.3. Alopecia areata (AA): trata-se de uma doença autoimune e na literatura encontra-se frequentemente associada a doenças cutâneas imunomediadas. Porém, a sua correlação com o LP foi ainda pouco descrita.

Kanwar et al. [49] relata distrofia ao nível das unhas devido a LP num paciente com AA. Por outro lado, um conjunto de cinco doenças (vitiligo, AA, LP, onicodistrofia e esclerodermia) num paciente é relatado por *Brenner et al.* [50] Adicionalmente, colite ulcerosa, miastenia gravis, AA e LP foram verificados num outro doente, por *Tan RS.* [51]

Um estudo realizado na população italiana [52] determinou que os doentes com AA tem maior risco para desenvolver LP (OR=2.7; 95% CI 1.1-6.5), mas que 0,7% dos doentes com LP apresentavam antecedentes de colite ulcerosa.

1.6.4. Vitiligo: Vitiligo e LP são distúrbios cutâneos com um componente imunogénico na sua patogénese. Desta forma, presume-se que possa existir uma correlação patogénica entre estas dermatoses. [54]

Ao nível da literatura existem alguns casos clínicos evidenciando uma possível ligação entre as duas.

Gul et al. [53] relataram o caso de um homem de 28 anos com antecedentes de vitiligo há 6 anos, que se apresentou com lesões características de LP ao nível da mão esquerda e braço direito, correspondendo a áreas previamente afetadas por vitiligo. A

biopsia confirmou o diagnóstico de CLP, associado a vitiligo. Outro caso é descrito por *Sardana et al.* [55], um rapaz de 14 anos que três meses após o diagnóstico de vitiligo surge com lesões de LP limitadas às áreas de vitiligo. Ainda mais, *Ujiie et al.* [54] relata o caso de um homem de 53 anos que, cinco anos após o início de vitiligo, apresentou lesões de LP em áreas previamente atingidas por aquela patologia. Desta forma, a co-localização de ambas as patologias poderá evidenciar que o LP surge no seguimento do vitiligo.

É sugerido por *Ujiie et al.* [54] que a fotoagressão ao nível da pele, devido ao vitiligo, poderá alterar a expressão dos antígenos identificados pelas células T do LP. Por outro lado, o dano celular ao nível da pele causado por esta patologia poderá levar ao desenvolvimento de mecanismos imunes, resultando em fenómeno de Koebner (já descrito anteriormente) e desenvolvimento de LP. A combinação da fotoagressão e do fenómeno de Koebner levará a uma predisposição maior para o desenvolvimento de LP.

1.6.5. Gastrite e *Helicobacter Pylori* (Hp): A *Hp* é uma das bactérias mais comuns colonizadoras do trato gastrointestinal, afetando cerca de 50% da população mundial. [57]

Atualmente é bem conhecida a relação entre a *Hp* e doenças do trato gastrointestinal, tais como a gastrite crónica, adenocarcinoma gástrico e linfoma. Por outro lado, tem sido investigada a sua participação em doenças vasculares, autoimunes e cutâneas, como o LP. [56] Desta forma, foram realizados estudos para determinar a associação entre a *Hp* e o LP.

Izol et al. [56], dos doentes com LP que investigaram, 71% apresentavam OLP. Destes 20% apresentavam OLP único e os restantes apresentavam a associação OLP e CLP. O autor determinou ainda que 91% dos doentes apresentavam gastrite crónica, e

que a prevalência desta doença na população de LP era maior, quando comparada com o controlo. Relativamente à *Hp*, 82% apresentaram biópsias positivas, face a 63% da população controlo, diferença que não foi estatisticamente significativa.

Neste contexto, têm existido resultados controversos. *Taghavi et al.* [58] não encontraram diferenças significativas entre os diferentes grupos face à positividade da *Hp* nos doentes (80% OLP, 73% CLP e 66% controlo; $p=0,5$). *Dauden et al.* [59] encontraram igual prevalência de *Hp* nos doentes com LP e no grupo controlo, usando o teste respiratório da urease. Quanto à terapia de erradicação da *HP*, dos 15 doentes tratados, a erradicação foi conseguida em 10, mas as lesões de LP apenas tiveram remissão parcial em 3.

Attia et al. [57] seleccionaram uma população de doentes com OLP, em que dos doentes com OLP não erosivo e OLP erosivo apresentavam CLP em 100% e 35% dos casos, respetivamente. Apenas 40% apresentava sintomas gastrointestinais, sendo a dor epigástrica a queixa mais comum. Quanto aos resultados, 45% dos doentes com OLP erosivo evidenciava a presença de *Hp* no PCR e nenhum dos doentes com OLP não-erosivo apresentava este resultado positivo. A presença concomitante de OLP erosivo e *Hp* na mucosa gástrica sugere uma possível relação patogénica entre a infeção bacteriana e OLP erosivo.

Avaliando a contribuição da *Hp* na patogénese de doenças extra-gástricas, o papel desta não é totalmente esclarecido e especulações incluem mecanismos diretos e indiretos. Pensa-se que a toxina desta bactéria funciona como um superantigénio capaz de desenvolver lesões cutâneas inflamatórias. Porém, são necessários mais estudos para clarificar o papel da *Hp* em doenças cutâneas. [57]

1.7. Reações liquenóides

O LP induzido por drogas, também conhecido por toxidermia liquenóide, considerado raro. Pode ser difícil de distinguir do LP idiopático, tornando-se como tal importante realizar uma história medicamentosa detalhada. O tempo de latência entre o aparecimento das lesões e o início da medicação é extremamente variável, podendo situar-se em semanas ou meses. Existem mesmo relatos em que o tempo de latência pode ir até 2 anos. [60]

Em termos de epidemiologia, o envolvimento da mucosa oral é mais raro nas toxidermias liquenóides, sendo predominante o envolvimento cutâneo. Os medicamentos associados a este tipo de patologia estão resumidos na tabela 4. Entre os mais frequentes encontram-se os IECAs, as tiazidas e os antimaláricos. [62] Contrariamente ao LP idiopático, as lesões desaparecem com a descontinuação da medicação suspeita. [2,60]

Por outro lado, existem determinadas alergias a materiais podem provocar lesões de LP, limitadas às áreas de contacto ao alérgeno ou à distância, chamado de reação de contacto alérgica liquenóide. Existem casos clínicos que descrevem lesões de reação alérgica a materiais ao nível da mucosa oral, couro cabeludo, [62] unhas, [70] genitais e pele. [61] (tabela 5)

Tabela 4. Medicamentos relacionados com toxidermia liquenóide

Medicamentos relacionados com toxidermia liquenóide	
<ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos: <ul style="list-style-type: none"> • Tetraciclina - Anticolinérgicos: <ul style="list-style-type: none"> • Solifenacina - Anticonvulsionantes: <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina • Oxcarbazepina • Fenitoína • Valproato de sódio - Antidiabéticos: <ul style="list-style-type: none"> • Clorpropamida • Glipizida • Insulina • Tolbutamida - Antidiarreicos: <ul style="list-style-type: none"> • Bismute - Antifúngico: <ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B • Cetoconazole - Anti-inflamatórios não esteroides: <ul style="list-style-type: none"> • Aspirina • Diflunisal • Ibuprofeno • Indometacina • Naproxeno • Rofecoxib • Sulindac - Antimaláricos: <ul style="list-style-type: none"> • Cloroquina • Hidroxicloroquina • Quinidina • Quinina - Antimicobacterianos: <ul style="list-style-type: none"> • Aminosalicilato de sódio • Isoniazida • Rifampicina • Estreptomycin - Antiretrovirais: <ul style="list-style-type: none"> • Zidovudina 	<ul style="list-style-type: none"> - Diuréticos: <ul style="list-style-type: none"> • Clorotiazida • Furosemida • Hidroclorotiazida • Espironolactona - Medicamentos imunomoduladores e biológicos: <ul style="list-style-type: none"> • Sais de ouro • Interferão-alfa, • Penicilamina • Etanercept • Tacrolimus • Dactinomicina • Imatinib • Infliximab - Medicamentos psiquiátricos: <ul style="list-style-type: none"> • Anti-psicóticos (clorpromazina, Levomepromazina, metopromazina) • Benzodiazepinas (Lorazepam) • Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina) • Lítio • Inibidores da recaptação da serotonina (Escitalopram) - Medicamentos cardiovasculares: <ul style="list-style-type: none"> • Atenolol • Captopril • Enalapril • Hidroclorotiazida • Metildopa • Metoprolol • Nebivolol • Nifedipine • Propanolol - Antidislipídemicos: <ul style="list-style-type: none"> • Sinvastatina • Pravastatina

[Modificado de Schlosser [60]]

Tabela 5. Reações de contacto alérgicas liquenóides

Reações de contacto alérgicas liquenóides
<ul style="list-style-type: none">- Adesivos dentários: compostos de acrílico, eugenol- Metais dentários: berílio, cobalto, cromo, ouro, mercúrio, níquel, paládio, estanho, prata- Outros materiais dentários: porcelana, vidro ionomero, composite- Aromatizantes: baunilha, mentol, eugenol, hortelã-pimenta, canela

[Modificado de *Schlosser* [60]]

2. Formas localizadas

2.1. Líquen planopilar (LPP) – Alopecia frontal fibrosante (AFF) variante de LPP ou nova identidade?

LPP corresponde a uma doença relativamente rara do couro cabeludo, caracterizada pela perda de cabelo devido a uma destruição linfocítica auto-reativa do folículo piloso. Constitui a causa de alopecia em 1,25% dos doentes, e em mais de 25% destes de alopecia cicatricial. [64] Nos estadios iniciais da doença, o diagnóstico é feito com base nos achados clínicos e histopatológicos. Porém, em estadios tardios, não existem grandes sinais específicos, pelo que o diagnóstico pode ser difícil. [62]

LPP é um subgrupo do LP que, morfologicamente, pode ser classificado como LP folicular. De acordo com a classificação de alopecia cicatricial da *North American Hair Research Society*, [65] o LPP é classificado como uma alopecia cicatricial primária linfocítica, sendo o folículo piloso destruído com preservação relativa da epiderme interfolicular.

Segundo muitos autores, o LPP pode ser subdividido em três entidades: Síndrome Graham-Little, LPP clássico e AFF.

A síndrome Graham-Little-Piccard-Lassueur é um subtipo raro de LPP, caracterizado por alopecia cicatricial do couro cabeludo, perda não cicatricial da pilosidade púbica e axilar, acompanhado de LP cutâneo com pápulas foliculares ao nível do tronco e extremidades. [62,64]

A aparência típica do LPP clássico (figura 1) consiste em áreas difusas e assimétricas de inflamação, com hiperqueratose e eritema perifolicular. Pode surgir em qualquer parte do couro cabeludo, mas é mais frequente ao nível da área parietal e vértex. Em doentes com doença de longa duração, estas regiões coalescem em áreas cicatriciais, difusas e de pequenas dimensões. Poderão estar associados outros sintomas como prurido, hiperestésias e disestésias. Em 50% dos doentes, esta variante está associada a LP de outros locais. [63,64]

AFF foi descrita inicialmente por *Kossard* em 1994, afetando principalmente mulheres na pós-menopausa, mas também algumas na pré-menopausa e homens. Desde a descrição inicial desta doença, inúmeros casos têm surgido na literatura, sugerindo que a AFF é mais prevalente do que originalmente se pensou. A razão disto é o facto de a AFF afetar frequentemente mulheres com cerca de 60 anos, que consideram que a perda de cabelo é uma consequência normal do envelhecimento. [63]

Num estudo retrospectivo ao LPP na população alemã, verificou-se que 46% dos doentes apresentavam LPP clássico, enquanto que 71% apresentavam AFF. [64]

Clinicamente, a AFF é diferente do LPP clássico, manifestando-se por uma recessão simétrica e progressiva das linhas do couro cabeludo frontais e temporais, definido como “*band-like pattern of alopecia*”. (figura 2) Em 75% dos doentes da

literatura, verificou-se também uma perda das sobrancelhas (madarose supraciliar), frequentemente seguindo a perda capilar da linha frontal. Embora esta variante não se associe a uma alopecia cicatricial, trata-se de uma condição irreversível. Por outro lado, e em contraste com o LPP clássico, não está associada a outras formas de LP, sendo que apenas 2 em 40 casos da literatura se referem comitadamente lesões de LP oral e cutâneo. [63, 64]

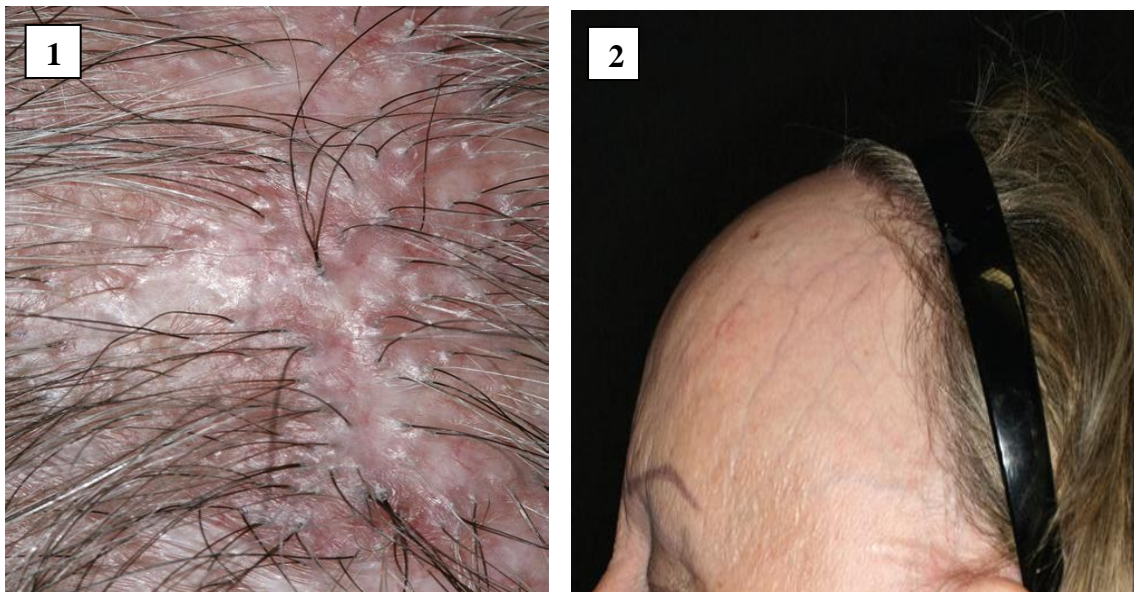


Figura 1. LPP clássico ao nível do vértex; **Figura 2** AFF com recessão da linha frontal do couro cabeludo e madarose supraciliar

[Adaptado de *Meinhard et al.* [64]]

Embora a AFF possua características clínicas diferentes do LPP clássico, histologicamente ainda não se encontraram diferenças significativas entre as duas. De facto, todos os tipos de LPP apresentam uma reação inflamatória linfocítica com hiperqueratose reativa perifolicular, fibrose progressiva perifolicular e destruição irreversível das “*stem cells*” ao nível do folículo piloso, que leva a alopecia e atrofia folicular. [64]

Segundo o estudo realizado por *Poblet et al* [63], comparando as diferenças histológicas entre AFF e LPP clássico, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois. No entanto, continua questionável se a AFF deve ser considerada uma variante do LPP, apenas com base na reação inflamatória que apresentam em comum. Por exemplo, LPP e lúpus eritematoso sistémico apresentam semelhanças histológicas, no entanto são entidades diferentes, assim como alguns casos de alopecia androgénica, que também podem apresentar um padrão de reação liquenóide semelhante ao LPP. [66]

Relativamente à etiologia que pode despoletar o LPP encontram-se as reações liquenóides de contato alérgico com o mercúrio, ouro e cobalto, infeções como o HVC, HPV e *Helicobacter Pylori* e reações liquenóides a medicamentos. [62] Relatos de disfunção da tiroide e LPP também se encontram na literatura, com dados de 31% para a AFF versus 9,9% para LPP clássico. [64] Um estudo retrospectivo realizado pela universidade de Ohio determinou que 34% dos doentes com LPP (população controlo 11%) apresentava alterações da tiroide, e 29% correspondiam a hipotireoidismo. [65]

Por outro lado, na literatura encontram-se alguns casos clínicos de LPP após transplante capilar. *Kossard et al.* [67] relata um caso de um homem de 75 anos com alopecia progressiva ao nível da fronte, dez anos após o último transplante capilar, tendo tido o diagnóstico de LPP. *Crisóstomo* e colegas [68] descrevem um caso de um homem de 46 anos que, dois anos após o transplante capilar, inicia um quadro de perda capilar, com áreas difusas de alopecia, no qual a biópsia confirmou o diagnóstico de LPP.

Contudo, mantém-se a questão se o transplante capilar poderá ou não ter despoletado o LPP.

2.2. LP ao nível das unhas (NLP)

O envolvimento ungueal ocorre em cerca de 10% dos doentes com LP, como uma onicodistrofia inflamatória. [69,70]

No estudo realizado por *Goettmann*, [69] analisando NLP, determinou uma preponderância masculina em 64%, e na altura do diagnóstico não foi detetado LP cutâneo ou da mucosa. Porém, 22% dos doentes apresentaram LP de outros locais, antes ou depois do aparecimento das lesões ao nível das unhas. Eventos stressantes foram registados em 25% dos doentes antes do início das lesões.

Quando à etiologia associada a este tipo de lesão, existem alguns casos clínicos evidenciando a associação entre NLP e alergia a metais.

O estudo realizado por *Nishizawa et al.* [70], através de “*metal patch test*” (PT), revelou que a prevalência de resultados positivos era maior nos doentes com NLP (60%), face aos doentes com OLP (27%). Da população com NLP, metais como o crómio, níquel e ouro foram detetados quer no PT, quer no material dentário (em 8 dos 10 doentes). Além disso, cerca de 60% destes doentes com NLP apresentaram melhoria clínica depois da remoção do material dentário ou da terapia sistémica com cromoglicato dissódico. Desta forma, este estudo sugere que os metais libertados pelos materiais dentários podem contribuir para o desenvolvimento de NLP, por absorção sistémica e deposição ao nível do tecido das unhas.

Na literatura, existem outras evidências de doentes com NLP e síndrome de Good [39, 43] ou alopecia areata, [49] já descritos anteriormente.

2.3. LP ao nível da conjuntiva

LP ao nível da conjuntiva é considerado raro, podendo levar a dano irreversível da face ocular e perda da visão, por cicatrização da córnea. O envolvimento da conjuntiva tem sido raramente reportado na literatura e em todos os casos tem estado associado a evolução cicatricial. [71]

A biópsia é a chave do diagnóstico, dado que pode ser clinicamente indistinguível de outras conjuntivites cicatriciais, e como tal deve ser considerado um diagnóstico diferencial destas. [72]

Ao nível da literatura estão descritos dois casos de LP conjuntival isolado, [72] em que um dos doentes apresentava artrite reumatóide com síndrome de Sjogren secundário e o outro doente desenvolveu LP após implantação de lente intraocular. Ambas as situações ocorreram previamente ao desenvolvimento das lesões de LP, o que poderá sugerir que este será uma consequência destas.

Por outro lado, existem outros casos clínicos de doentes com LP conjuntival em associação a doenças como lúpus eritematoso sistémico e síndrome de Sjogren, [73] síndrome paraneoplásico e HVC, [74] penfigoide cicatricial ocular, [75] queratite pelo vírus herpes simples [71] e síndrome de Good. [44]

2.4. LP esófago (ELP)

O LP do esófago raramente é reportado na literatura. Afeta com maior incidência mulheres de meia-idade, sendo o 1/3 proximal do esófago a área mais frequentemente afetada. Atualmente a sua prevalência não é conhecida, pensando-se, aliás, que é subestimada, pois muitos casos são assintomáticos. [56]

No estudo realizado por *Fox, Lightdale, and Grossman* [76] cerca de 17% da população de estudo apresentava ELP assintomático. Contrariamente, 81% tinha queixas de disfagia e 24% de odinofagia. Estes sintomas podem surgir antes, simultaneamente ou depois de outras manifestações de LP. Em termos percentuais, 40% dos doentes apresentou formas de LP extra-esofágico, antes do início do ELP. Ainda mais, 89% apresentavam OLP, 42% LP anogenital e 38% CLP.

A disfunção da tiroide foi a doença mais frequentemente associada ao ELP, seguido da HVC, ambas acima descritas.

3. Patogénese

Atualmente ainda existe alguma controvérsia quanto à patogénese do LP. Muitos estudos sugerem uma base de desregulação imune e várias hipóteses foram propostas:

- 3.1. Resposta imune mediada por células a antígenos específicos
- 3.2. Mecanismos não-específicos
- 3.3. Resposta autoimune

3.1. Resposta imune mediada por células

O evento primário da patogénese do LP poderá ser a interação entre os antígenos e os queratinócitos do epitélio. Os antígenos podem ser exógenos, como drogas, alérgenos, infeções entre outros, ou endógenos através de um mecanismo autoimune. [4] Porém, o número de antígenos envolvidos ainda é desconhecido, podendo um ou mais estar implicados. [77]

A imunidade mediada por células parece ter um papel central na patogénese, sendo as células principais os linfócitos T, CD4+ e CD8+ ativados. [2-4, 77,78]

Os linfócitos T CD8⁺ são células que reconhecem os antígenos apresentados através das moléculas da classe I do complexo major de histocompatibilidade (MHC), sendo a citotoxicidade determinada por diminuição da sua expressão na superfície celular. [79] No LP, o infiltrado celular de CD8⁺ encontra-se predominantemente na região intra-epitelial e na membrana basal das áreas de vacuolização. [88]

Por outro lado, os linfócitos T CD4⁺ são células capazes de ativar os linfócitos B, macrófagos e linfócitos T CD8⁺, sendo classificados em três subgrupos: Th1, Th2 e Th17. Apesar de serem morfologicamente indistinguíveis, apresentam um diferente padrão de produção de citocinas. As Th1 são caracterizadas pela produção de IFN-gamma, IL-2 e TNF-alfa, ativando os macrófagos e linfócitos T citotóxicos (Tcit.). As células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, elementos fundamentais para a produção de anticorpos. Por sua vez, as Th17, recentemente descobertas, produzem IL-26, IL-22 e IL-17. [79] O estudo realizado por *Xie et al.* [80] determinou que a proporção de células Th1 e Th17 e os níveis de IL-17 presentes no soro dos doentes com OLP eram significativamente maiores que os do controlo, sugerindo que as células Th17 e as suas citocinas podem ter um papel importante no desenvolvimento das lesões de LP. Nas lesões de LP, os linfócitos T CD4⁺ encontram-se principalmente ao nível da lâmina própria e reagem a antígenos apresentados pelas moléculas da classe II de MHC, expressas por células dendríticas ou queratinócitos. [78, 88]

Este tipo de imunidade mediada por células envolve:

- a) Migração dos linfócitos T para o epitélio: por mecanismos de rotina de vigilância ou por atração em consequência de citocinas produzidas pelos queratinócitos. [78]
- b) Ativação dos linfócitos T quer CD8⁺, quer CD4⁺. (figura 3)

Neste processo, os linfócitos T CD8+ ligam-se às moléculas da classe I de MHC dos queratinócitos, os quais ativam diretamente estas células citotóxicas, que, por sua vez, exprimem o *request for cytotoxic activity* (RCA) na sua superfície. [78]

As células dendríticas (DCs) são essenciais para a ativação dos linfócitos T CD4+. As DCs encontram-se nas camadas supra-basais dos epitélios estratificados da pele e mucosas e a sua função é capturar os antígenos funcionando como células apresentadoras de antígenos (APCs) para os linfócitos T. Após capturarem os antígenos, as DCs migram em direção aos gânglios linfáticos, apresentando-os aos linfócitos T *naive*, através das moléculas da classe II MHC, originando uma resposta imune primária. [81] Esta ligação vai permitir a ativação e diferenciação das células T CD4+. A partir deste ponto, os linfócitos T CD4+ são capazes de ativar as células Tcit., quer pela conexão entre o recetor do RCA e o RCA da superfície dos linfócitos T CD8+, quer pela secreção de citocinas Th1, como IFN-gamma, IL-2 e TNF-alfa. [78]

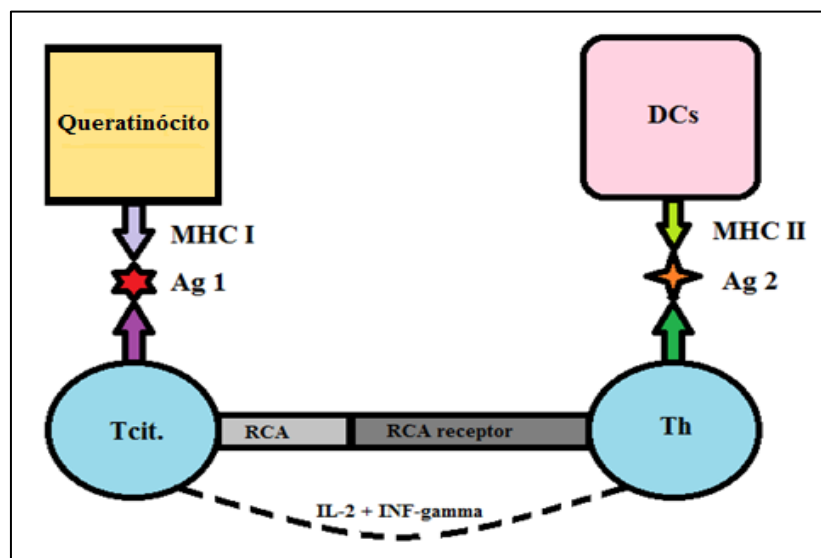


Figura 3. Ativação dos linfócitos T

c) Apoptose dos queratinócitos por ativação da cascata caspase, através de mecanismos induzidos pelas células Tcit., como a ativação de perforinas e granzimas;

expressão de Fas ligando (Fas L) que interage com a molécula Fas na superfície dos queratinócitos e secreção de TNF-alfa, que determina a apoptose dos queratinócitos. [78] (figura 4)

Santoro et al. [91] foram avaliar o grau de infiltrado de células citotóxicas em doentes com OLP e CLP, medindo a expressão de granzimas e perforinas ao nível das lesões. De facto, sabe-se que estas moléculas resultam de linfócitos Tcit. ativados, com capacidade de induzir apoptose. Assim, segundo estes autores, o número de linfócitos entre as lesões de OLP e CLP eram similares. Porém, o ao fenótipo citotóxico (granzimas e perforinas), a expressão e o grau de apoptose no OLP era maior que no CLP, especialmente na forma de OLP erosivo. Estes resultados permitiram determinar que o mecanismo imunológico autodestrutivo é mais abundante no OLP que no CLP.

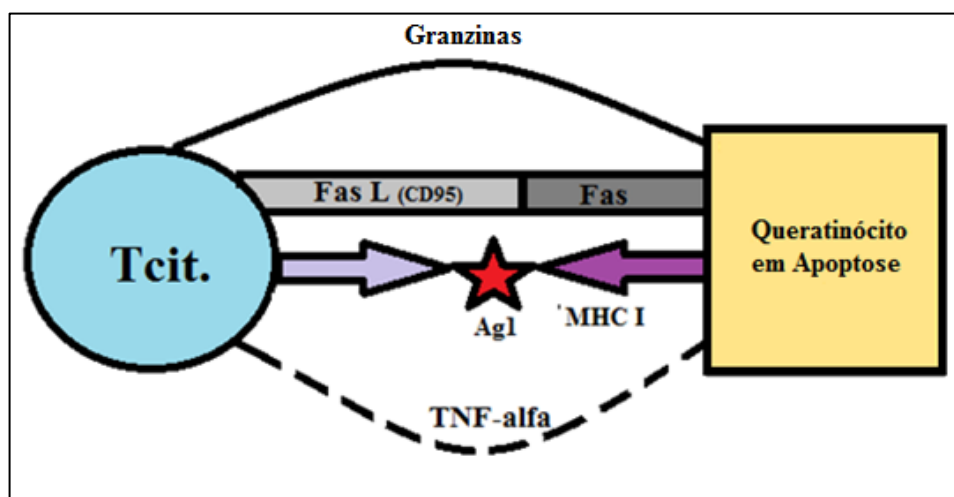


Figura 4. Mecanismos de apoptose

3.2. Mecanismos inespecíficos

Alguns fatores imunes determinam a presença de células T inespecíficas no infiltrado linfocítico do LP, sendo eles:

a) Queratinócitos: são células que produzem e secretam colagénio tipo IV e laminina V, proteínas fundamentais para a estrutura da membrana basal, a qual é, por sua vez, essencial para a manutenção destas células. Assim, existe uma forte relação de dependência entre ambas as estruturas. [82] Por outro lado, os queratinócitos são as células alvo dos linfócitos T citotóxicos no LP, pelo que sofrem apoptose, como já referido anteriormente. Desta forma, deixam de conseguir desempenhar a sua função, originando disrupção da membrana basal que permite aos linfócitos T inespecíficos, presentes na região sub-epitelial, migrarem para o epitélio. Assim, tanto os queratinócitos como a disrupção da membrana basal poderão estar envolvidos na patogénese do LP. [77,78]

b) Metaloproteinases da matriz (MMPs): formam uma família de proteases zinco-dependentes, com 20 membros no mínimo. A principal função das MMPs é a degradação proteolítica das proteínas da matriz de tecido conjuntivo, e esta função é, em parte, regulada pelo inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMPs). As MMPs, que surgem a partir dos linfócitos T participam no movimento destes nos tecidos extravasculares e na sua migração pela membrana basal. [78]

O estudo realizado por *Zhou et al.* [83] revelou que relativamente ao OLP, as MMP-2 e MMP-3 eram expressas principalmente na região epitelial, enquanto que MMP-9 foi identificada no infiltrado inflamatório sub-epitelial. Este autor determinou, ainda que os doentes com OLP apresentam uma sobre-expressão de MMP-9, a qual induz a rutura do colagénio IV, podendo estar associado à degradação da membrana basal, facilitando a migração de linfócitos T inespecíficos.

Por outro lado, *Soutinen et al.* [84] verificou que a expressão de MMP-1, para além de se encontrar baixa, estava restrita a fibroblastos da região sub-epitelial, enquanto que a MMP-2 não foi detetada em nenhuma das amostras analisadas.

Contrariamente, *Rubaci et al.* [85] determinou que a expressão de MMP-2 e MMP-7 no epitélio e tecidos conjuntivos se encontrava aumentada nos doentes com OLP, face ao grupo controlo. Ainda mais, o balanço entre MMP-2/TIMP-1 e MMP-7/TIMP-1 estava aumentado no OLP, em comparação com a população controlo.

Estes resultados sugerem que o aumento da expressão das MMPs e a desregulação do balanço MMPs/TIMPs poderá participar na patogénese do LP.

c) Quimiocinas: correspondem a citocinas pró-inflamatórias com ação quimiotáctica. Uma das mais conhecidas e estudadas quimiocinas é a *Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted* (RANTES), produzida por diferentes tipos de células, como linfócitos T, queratinócitos e mastócitos. RANTES liga-se a diferentes recetores encontrados na superfície das células, CCR-1, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-9 e CCR-10, que vão induzir o recrutamento de linfócitos, células *natural killer* (NK) e mastócitos. [78] Por outro lado, tem sido provado que a produção de RANTES pelos linfócitos T é capaz de induzir a desgranulação dos mastócitos, que libertam TNF-alfa e quimase. Por sua vez, estimulam novamente a libertação de RANTES, atraindo mais mastócitos e criando um novo ciclo. Este mecanismo poderá contribuir para a cronicidade da doença. [78, 86]

d) Mastócitos: estudos mostraram um aumento da densidade dos mastócitos em lesões de LP. [78,83,87,88]. De facto, o estudo realizado por *Zhou et al.* [83] determinou que aproximadamente 60% dos mastócitos das lesões de OLP se encontravam desgranulados, em comparação com 20% na mucosa normal, o que poderá evidenciar que estas células estarão envolvidas na patogénese do LP.

Nas lesões de LP, os mastócitos encontram-se preferencialmente localizados na lâmina própria, junto aos vasos sanguíneos e nervos. [87] Para além disso, um outro estudo realizado por *Zhou et al.* [88] verificou que a densidade destas

células no LP também era maior em zonas de disrupção da membrana. Desta forma, foi sugerido que os mastócitos poderiam desempenhar um papel direto na destruição da membrana basal e migração dos linfócitos T para a região intra-epitelial.

Quando o mastócito sofre desgranulação, uma série de mediadores pró-inflamatórios são libertados, como TNF-alfa, quimase e outras citocinas. O TNF-alfa consegue regular a secreção de moléculas de adesão e favorecer a migração de linfócitos para o espaço extracelular. Como já referido anteriormente, estes linfócitos libertam RANTES, que leva à desgranulação dos mastócitos, formando um novo ciclo. [86]

A quimase é uma protease capaz de induzir a libertação de MMP-9 pelos linfócitos T, e contribuir para a disrupção da membrana, o que prova que os mastócitos também contribuem, indiretamente, para a destruição da membrana basal. [83]

3.3. Autoimunidade

O facto de o LP se tratar de uma doença crónica, de início, na maior parte dos casos, na idade adulta, ter predominância no sexo feminino, estar associada a outras doenças autoimunes e resultar de uma papel dos linfócitos Tcit., coloca-nos a possibilidade de resultar de um mecanismo autoimune.

Assim, uma deficiência em imunossuppressores específicos (alguns já falados anteriormente) poderá predispor para o desenvolvimento de LP, como é o caso do TGF-beta1. O TGF-beta1 tem várias funções; exerce um efeito imunossupressor, em parte por interferir com a apresentação de antigénios, pelo que tem uma função supressora na proliferação e diferenciação dos linfócitos T e na secreção de citocinas. Esta molécula diminui a produção de IL-12 pelas APCs, o que bloqueia a diferenciação das células T CD4+ em linfócitos Th1. [89] No estudo realizado por *Taghavi et al.* [90] a população

com OLP demonstrou índices menores de TGF-beta1, quando comparado com a população controlo. Esta diminuição poderá levar a uma maior suscetibilidade para a inflamação linfocítica autoimune.

Por outro lado, uma falha dos queratinócitos em despoletar a apoptose das células T poderá resultar num distúrbio de um balanço entre a apoptose dos queratinócitos pelos linfócitos T e vice-versa, originando LP. Esta apoptose seria mediada pelo Fas L das células do estroma. Uma falha neste mecanismo poderia pressupor um distúrbio autoimune. [78]

Em circunstâncias normais, as APCs com auto-antígenos, derivados da apoptose de células do organismo, não recebem estímulo de maturação, pelo que não despoletam a resposta dos linfócitos T. Porém, no LP, poderá acontecer um mecanismo autoimune em que a apoptose dos queratinócitos basais e sua endocitose pelas APCs leva à sua maturação, despoletando uma resposta nos linfócitos T contra a camada basal dos queratinócitos. [78]

Ainda no patamar da autoimunidade, alguns estudos demonstraram que as *Heat shock proteins* (HSP), presentes em maior quantidade no OLP, foram consideradas possíveis antígenos, reagindo a estímulos externos como drogas, contactos alérgicos, infeções, entre outros. Neste contexto, as HSP expressas nos queratinócitos poderão funcionar como auto-antígenos, e a suscetibilidade ao LP poderá surgir de uma desregulação da expressão do gene HSP nos queratinócitos ou da incapacidade de suprimir a resposta imune contra os auto-HSP. [78,88]

Conclusão

Embora existam muitos estudos e casos clínicos que exploram a possível origem e mecanismos de desenvolvimento do LP, a sua etiologia ainda é incerta e a sua patogénese continua a ser alvo de muita especulação.

Com base neste trabalho, é possível determinar que diferentes agentes externos, como vírus, vacinas, radioterapia, doenças, drogas e alérgenos, e internos (stress, fatores imunogenéticos e auto-antigénios), isoladamente ou em associação, podem despoletar o aparecimento de LP. No entanto, muitos casos ainda são considerados como LP idiopático e provavelmente tratar-se-á de uma doença de causa multifatorial.

Os linfócitos T são as principais células envolvidas no mecanismo do LP, tendo a capacidade de produzir e responder a um grande número de citocinas e outros mediadores inflamatórios, afetando os queratinócitos e sua apoptose, determinando assim o início clínico da doença.

De facto, o LP trata-se de uma patologia com uma grande variedade de padrões morfológicos e clínicos e alguns destes ainda se encontram em discussão, como é o caso da AFF e o LPP, ou do LP linear e zosteriforme. Comparando as características histológicas entre AFF e LPP clássico, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois. No entanto, continua questionável se a AFF deve ser considerada uma variante do LPP, apenas pela reação inflamatória que apresentam em comum. Relativamente ao LP linear e zosteriforme, um estudo aprofundado sobre o tema evidenciou que o LP zosteriforme pode ser patogénicamente diferente do LP linear e não deverá ser considerada uma variante do LP linear.

Dadas as várias considerações que continuam sem explicação, mais estudos devem ser realizados para determinar a verdadeira etiologia e patogénese do LP, esclarecendo as diferentes variantes clínicas.

Agradecimentos

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais e irmã, pelo apoio incondicional e mais do que isso, por todos os sacrifícios que fizeram ao longo destes anos;

Ao Professor Doutor Américo Costa Figueiredo e ao Dr. José Carlos Cardoso pela orientação dispensada, pelo profissionalismo e partilha do saber;

Aos meus amigos da faculdade pelo seu apoio, espírito de entreajuda e pelos momentos partilhados em conjunto;

A todos os demais...

Referências

1. Laurence Le Cleach, Olivier Chosidow. Lichen Planus N Engl J Med 2012 Fev; 366:723-732
2. Farzam Gorouhi, Parastoo Davari, Nasim Fazel. Cutaneous and Mucosal Lichen Planus: A comprehensive Review of Clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. The Scientific World Journal
3. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. Arch Oral Biol. 2013 Sep;58(9):1057-69.
4. Wagner G¹, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus; J Dtsch Dermatol Ges. 2013 Apr;11(4):309-19. doi: 10.1111/ddg.12031. Epub 2013 Jan 15.
5. Wang Z, Yao H, Cui B, Ning G, Tang GY. Genetic linkage analysis of oral lichen planus in a Chinese family. Genet Mol Res. 2011;10(3):1427-33.
6. Singal A. Familial mucosal lichen planus in three successive generations. Int J Dermatol. 2005 Jan;44(1):81-2.
7. La Nasa G, Cottoni F, Mulargia M, Carcassi C, Vacca A, Pizzati A, Ledda A, Montesu MA, Cerimele D, Contu L. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. Br J Dermatol. 1995 Jun;132(6):897-900.
8. Jin X, Wang J, Zhu L, Wang L, Dan H, Zeng X, Chen Q. Association between -308 G/A polymorphism in TNF- α gene and lichen planus: a meta-analysis. J Dermatol Sci. 2012 Dec;68(3):127-34.
9. Carrozzo M, Uboldi de Capei M, Dametto E, Fasano ME, Arduino P, Broccoletti R, Vezza D, Rendine S, Curtoni ES, Gandolfo S. Tumor necrosis factor-alpha and

interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol*. 2004 Jan;122(1):87-94.

10. Bai J, Lin M, Zeng X, Zhang Y, Wang Z, Shen J, Jiang L, Gao F, Chen Q. Association of polymorphisms in the human IFN-gamma and IL-4 gene with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. *J Interferon Cytokine Res*. 2008 Jun;28(6):351-8.

11. Bai J, Jiang L, Lin M, Zeng X, Wang Z, Chen Q. Association of polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genes with oral lichen planus: a study in a chinese cohort with Han ethnicity. *J Interferon Cytokine Res*. 2009 Jul;29(7):381-8

12. Xavier GM, de Sá AR, Guimarães AL, da Silva TA, Gomez RS. Investigation of functional gene polymorphisms interleukin-1beta, interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor in individuals with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2007 Sep;36(8):476-81.

13. Gu GM, Martin MD, Darveau RP, Truelove E, Epstein J. Oral and serum IL-6 levels in oral lichen planus patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Dec;98(6):673-8.

14. Arão TC, Guimarães AL, de Paula AM, Gomes CC, Gomez RS. Increased miRNA-146a and miRNA-155 expressions in oral lichen planus. *Arch Dermatol Res*. 2012 Jul;304(5):371-5.

15. Danielsson K, Wahlin YB, Gu X, Boldrup L, Nylander K. Altered expression of miR-21, miR-125b, and miR-203 indicates a role for these microRNAs in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2012 Jan;41(1):90-5.

16. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol* 1989;28(6):381-4.
17. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, Theron J, Vaughan R, Escudier M, Challacombe SJ, Black MM. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jul;55(1):98-113.
18. Calista D, Morri M. Lichen planus induced by hepatitis B vaccination: a new case and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2004 Aug;43(8):562-4.
19. Sato NA, Kano Y, Shiohara T. Lichen planus occurring after influenza vaccination: report of three cases and review of the literature. *Dermatology*. 2010;221(4):296-9.
20. Akay BN, Arslan A, Cekirge S, Erkin G, Anadolu-Brasie R. The first reported case of lichen planus following inactivated influenza vaccination. *J Drugs Dermatol*. 2007 May;6(5):536-8.
21. Pretel M, España A. Lichen planus induced by radiotherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Sep;32(5):582-3. Epub 2007 May 16.
22. Morar N, Francis ND. Generalized lichen planus induced by radiotherapy: shared molecular mechanisms? *Clin Exp Dermatol*. 2009 Oct;34(7):e434-5.
23. Kim JH, Krivda SJ. Lichen planus confined to a radiation therapy site. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Apr;46(4):604-5.
24. Shurman D, Reich HL, James WD. Lichen planus confined to a radiation field: the "isoradiotopic" response. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Mar;50(3):482-3.

25. Shemer A, Weiss G, Trau H. Wolf's isotopic response: a case of zosteriform lichen planus on the site of healed herpes zoster. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Sep;15(5):445-7.
26. Mizukawa Y, Horie C, Yamazaki Y, Shiohara T. Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology*. 2012;225(1):22-6.
27. Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, Challacombe S, Ficarra G, Flaitz C, Zhou HM, Maeda H, Miller C, Jontell M. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis*. 2011 Apr;17 Suppl 1:58-72.
28. Maticic M. Lichen planus in hepatitis C virus infection: an early marker that may save lives. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2007 Mar;16(1):3-6.
29. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2010 Oct;16(7):601-12.
30. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Apr;22(4):437-41.
31. Mansur A.T, Kilic Z , Atalay F. Psychological Evaluation of Patients with Cutaneous Lichen planus. *Dermatol Psychosom* 2004;5:132–136
32. Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology*. 2001;203(4):303-7.

33. Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Sep;110(3):319-24.
34. Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, Lacaita M, Favia G. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. *Clin Oral Investig*. 2013 Jan;17(1):333-6.
35. Moutasim KA, Poate TW, Setterfield JF, Challacombe SJ. A case of vulvovaginal gingival lichen planus in association with Good's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: e57–e60.
36. Seneschal J, Orlandini V, Duffau P et al. Oral erosive lichen planus and Good's syndrome: just a coincidence or a direct link between the two diseases? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 506–507.
37. Hayashi A, Shiono H, Okumura M. Thymoma accompanied by lichen planus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008 Apr;7(2):347-8. Epub 2007 Dec 6.
38. Macdonald JB, Mangold AR, Connolly SM. Good syndrome and lichen planus: case and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar 4.
39. Tan RS. Thymoma, acquired hypogammaglobulinaemia, lichen planus, alopecia areata. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 196–198.
40. Gibson LE, Muller SA. Dermatologic disorders in patients with thymoma. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 351–356.
41. Rothberg MS, Eisenbud L, Griboff S. Chronic mucocutaneous candidiasis-thymoma syndrome: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 411–413.
42. McManus KG, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C, Crotty TB, Pairolero PC. Lipothymoma with red cell aplasia, hypogammaglobulinemia, and lichen planus. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1534–1536.

43. Ghigliotti G, Nigro A, Gambini C, Burroni A, De Marchi R. Lichen planus and thymoma: a case. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122:692–694.
44. Hon C, Chui WH, Cheng LC, Shek TW, Jones BM, Au WY. Thymoma associated with keratoconjunctivitis, lichen planus, hypogammaglobinemia, and absent circulating B cells. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2960–2961.
45. Lolis M, Levitt J. A case of oral lichen planus with Good syndrome. *Dermatol Online J* 2006; 12: 28.
46. Blanchard M, Meneret A, Moguelet P et al. Oral erosive lichen planus associated with Good syndrome. *Rev Med Interne* 2010;31:498–501.
47. Kaku Y, Shimamoto N, Matsunaga H, Makiura M, Fujisawa A, Morita K. Oral erosive lichen planus and alopecia areata with Good's syndrome (thymoma with hypogammaglobulinemia). *Eur J Dermatol* 2011; 21: 124–125.
48. Kralickova P, Slezak R, VosmikMet al. Good's syndrome (thymoma associated hypogammaglobulinaemia) - 2 case reports. *Vnitr Lek* 2012; 58: 154–161.
49. Kanwar AJ, Ghosh S, Thami GP, Kaur S. Twenty-nail dystrophy due to lichen planus in a patient with alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:293-4.
50. Brenner W, Diem E, Gschnait F. Coincidence of vitiligo, alopecia areata, onychodystrophy, localized scleroderma and lichen planus. *Dermatologica* 1979;159:356-60.
51. Tan RS. Ulcerative colitis, myasthenia gravis, atypical lichen planus, alopecia areata, vitiligo. *Proc R Soc Med* 1974;67:195-6.
52. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases alopecia areata and ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1991;127:688-91.

53. Gül U, Soylu S, Demiriz M. Colocalization of lichen planus and vitiligo associated with selective IgA deficiency. *Skinmed*. 2007 Jul-Aug;6(4):202-3.
54. Ujiie H, Sawamura D, Shimizu H. Development of lichen planus and psoriasis on lesions of vitiligo vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2006 May;31(3):375-7.
55. Sardana K, Sharma RC, Koranne RV, Mahajan S. An interesting case of colocalization of segmental lichen planus and vitiligo in a 14-year-old boy. *Int J Dermatol*. 2002 Aug;41(8):508-9.
56. Izol B, Karabulut AA, Biyikoglu I, Gonultas M, Eksioglu M. Investigation of upper gastrointestinal tract involvement and *H. pylori* presence in lichen planus: a case-controlled study with endoscopic and histopathological findings. *Int J Dermatol*. 2010 Oct;49(10):1121-6.
57. Attia EA, Abdel Fattah NS, Abdella HM. Upper gastrointestinal findings and detection of *Helicobacter pylori* in patients with oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jun;35(4):355-60.
58. Ali Taghavi Zenouz, Masoumeh Mehdipour, Mohammad Jafari Heydarlou, and Narges Gholizadeh. Relationship between Lichen Planus and *Helicobacter pylori* Infection. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect*. 2010 Winter; 4(1): 17–20.
59. Dauden E, Vazquez-Carrasco MA, Pajares JM, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with psoriasis and lichen planus: Prevalence and effect of eradication therapy. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1275–1276.
60. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther*. 2010 May-Jun;23(3):251-67.

61. Scalf LA, Fowler JF Jr, Morgan KW, Looney SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions. *Am J Contact Dermat.* 2001 Sep;12(3):146-50.
62. Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther.* 2008 Jul-Aug;21(4):249-56.
63. Poblet E, Jiménez F, Pascual A, Piqué E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol.* 2006 Apr;45(4):375-80.
64. Meinhard J, Stroux A, Lünemann L, Vogt A, Blume-Peytavi U. Lichen planopilaris: Epidemiology and prevalence of subtypes - a retrospective analysis in 104 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014 Mar;12(3):229-35, 229-36.
65. Atanaskova Mesinkovska N, Brankov N, Piliang M, Kyei A, Bergfeld WF. Association of lichen planopilaris with thyroid disease: a retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2014 May;70(5):889-92.
66. Zinkernagel MS, Trüeb RM. Fibrosing alopecia in a pattern distribution: patterned lichen planopilaris or androgenetic alopecia with a lichenoid tissue reaction pattern? *Arch Dermatol.* 2000 Feb;136(2):205-11.
67. Kossard S, Shiell RC. Frontal fibrosing alopecia developing after hair transplantation for androgenetic alopecia. *Int J Dermatol.* 2005;44:321-323.
68. Crisóstomo MR, Crisóstomo MC, Crisóstomo MG, Gondim VJ, Crisóstomo MR, Benevides AN. Hair loss due to lichen planopilaris after hair transplantation: a report of two cases and a literature review. *An Bras Dermatol.* 2011 Mar-Apr;86(2):359-62.

69. Goettmann S, Zaraa I, Moulouguet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Oct;26(10):1304-9.
70. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Feb;27(2):e231-4.
71. Crosby MB, Crosby CV, Wojno TH, Grossniklaus HE. Conjunctival lichen planus in a patient with herpes simplex virus keratitis. *Cornea*. 2009 Sep;28(8):936-7.
72. M Pakravan, T R Klesert, and E K Akpek. Isolated lichen planus of the conjunctiva. *Br J Ophthalmol*. Oct 2006; 90(10): 1325–1326.
73. Tanei R, Ohta Y, Katsuoka K. Lichen planus and Sjögren-type sicca syndrome in a patient with chronic hepatitis C. *J Dermatol*. 1997 Jan;24(1):20-7.
74. Hahn JM, Meisler DM, Lowder CY, Tung RC, Camisa C. Cicatrizing conjunctivitis associated with paraneoplastic lichen planus. *Am J Ophthalmol*. 2000 Jan;129(1):98-9.
75. Thorne JE, Jabs DA, Nikolskaia OV, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari HC. Lichen planus and cicatrizing conjunctivitis: characterization of five cases. *Am J Ophthalmol*. 2003 Aug;136(2):239-43.
76. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):175-83.
77. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med*. 2010 Nov;39(10):729-34.

78. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(4):350-65.
79. Mesquita Júnior D, Araújo JA, Catelan TT, Souza AW, Cruvinel Wde M, Andrade LE, Silva NP. Immune system - part II: basis of the immunological response mediated by T and B lymphocytes. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Sep-Oct;50(5):552-80.
80. Xie S, Ding L, Xiong Z, Zhu S. Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2012 Jun;32(3):451-7.
81. A.W. Barrett, A.T. Cruchley, D.M. Williams. Oral Mucosal Langerhans' Cells. *CROBM* 1997;7(1):36-58
82. Siprashvili Z, Nguyen NT, Bezchinsky MY, Marinkovich MP, Lane AT, Khavari PA. Long-term type VII collagen restoration to human epidermolysis bullosa skin tissue. *Hum Gene Ther*. 2010 Oct;21(10):1299-310.
83. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol*. 2001 Feb;28(2):72-82.
84. Sutinen M, Kainulainen T, Hurskainen T, Vesterlund E, Alexander JP, Overall CM, Sorsa T, Salo T. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1, -2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastasis. *Br J Cancer*. 1998 Jun;77(12):2239-45.
85. Rubaci AH, Kazancioglu HO, Olgac V, Ak G. The roles of matrix metalloproteinases-2, -7, -10 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the pathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2012 Oct;41(9):689-96.

86. Zhao ZZ, Sugarman PB, Zhou XJ, Walsh LJ, Savage NW. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Dis.* 2001 Jul;7(4):246-51
87. Zhao ZZ, Savage NW, Pujic Z, Walsh LJ. Immunohistochemical localization of mast cells and mast cell-nerve interactions in oral lichen planus. *Oral Dis.* 1997 Jun;3(2):71-6.
88. Zhou XJ, Sugarman PB, Savage NW, et al. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 23–7.
89. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:137-61.
90. Taghavi Zenouz A, Pouralibaba F, Babaloo Z, Mehdipour M, Jamali Z. Evaluation of Serum TNF- α and TGF- β in Patients with Oral Lichen Planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2012 Fall;6(4):143-7.
91. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, Gentili F, Festa S, Sapelli P, Facchetti F. Cytotoxic molecule expression and epithelial cell apoptosis in oral and cutaneous lichen planus. *Am J Clin Pathol.* 2004 May;121(5):758-64.